Original

RESP

Preferencias posológicas de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C candidatos al tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa

Simón MA¹, Rojo O², Ryan P³

¹Departamento de Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón. Zaragoza.

²Departamento Técnico Cuantitativo. Amber Marketing Research, S.L. Madrid.

³Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

RESUMEN

Objetivos: La eficacia de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C puede depender de la adherencia, influida por el desconocimiento actual de la enfermedad por los pacientes. El presente estudio pretende conocer las preferencias de los pacientes no tratados con hepatitis C crónica sobre los atributos de los nuevos AAD y obtener información del diagnóstico.

Material y método: El estudio de mercado cuantitativo español fue realizado entre noviembre de 2018 y enero de 2019 para evaluar las preferencias posológicas de los pacientes *naïve* (no tratados previamente) con hepatitis C crónica, antes del tratamiento (atendidos por hepatólogos y especialistas en enfermedades infecciosas). Mediante entrevista telefónica, se recogieron los datos (demográficos, diagnóstico y preferencia de tratamiento) contemplando dos posologías: tres comprimidos/día (dosis única), siempre en el mismo momento, con comidas (8 semanas); y un comprimido/día, en cualquier momento con/sin comida (12 semanas). Se realizó un análisis descriptivo de los resultados agrupados.

Resultados: Se estudió a un total de 104 pacientes (media: 49 años) con hepatitis C diagnosticada hace $7,3 \pm 9,7$ años (promedio), principalmente en atención primaria (42%). Las razones más frecuentes para no haber iniciado el tratamiento fueron problemas de salud/comorbilidades (31%); el 58% de los pacientes no estaban informados sobre los tratamientos disponibles. El 72% de los pacientes prefirió un comprimido al día, en cualquier momento con/sin comida (12 semanas); se consideró muy importante la compatibilidad con otros tratamientos, los efectos secundarios, la facilidad de administración, la duración del tratamiento y el número de comprimidos.

Discusión: Las preferencias de los pacientes se basan principalmente en la flexibilidad/ sencillez posológica, incluida la libertad de tomar la medicación con/sin alimentos. Se debe tener en cuenta el papel de atención primaria en el diagnóstico. Todavía hay pacientes sin tratamiento tras ser diagnosticados.

Palabras clave: hepatitis C; diagnóstico; tratamiento; pacientes; prioridad del paciente.

PATIENTS' PREFERENCES FOR TREATMENT WITH THE NEW DIRECT ACTING ANTIVIRAL THERAPIES FOR CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

ABSTRACT

Objectives: The efficacy of new direct-acting antivirals (DAAs) in treating hepatitis C infection can depend on treatment adherence, which may be influenced by the patient's current lack of awareness of the disease. This study set out to understand the treatment naïve chronic hepatitis C patients' preferences for new DAAs (attributes) and to compile information about the diagnosis process.

Material and method: Spanish quantitative market research study conducted between November 2018 and January 2019 to assess the posology preferences of treatment-naïve patients with chronic hepatitis C before starting treatment (seen by hepatologists and infectious diseases specialists). A telephone interview was carried out to collect demographic, diagnostic and treatment preference data, consisting of two dosing OPTIONS: 1) three tablets/day (single dose), at the same time, with food (8

weeks). 2) single tablet/day, at any time with/without food (12 weeks). A descriptive analysis of pooled results was performed. **Results:** 104 patients (mean age: 49 years) with hepatitis C diagnosed 7.3±9.7 years ago (average), mainly in primary care (PC) (42%). The most common reasons for not having started treatment were health problems/comorbidities (31%). Fifty-eight percent of patients were not informed about the available treatments. Seventy-two percent of patients preferred a simple tablet/day, at any time, with/without food (12 weeks), and considered compatibility with other treatments, side effects, ease of administration, treatment duration and the number of tablets to be very important.

Discussion: Patient preferences are mainly driven by dosing flexibility and simplicity, including freedom to take the medication with/without food. The role of PC in the diagnosis should be taken into account. There are still patients who are untreated after diagnosis

Keywords: hepatitis C; diagnosis; treatment; patients; patient preference.

Texto recibido: 09/02/2021

Texto aceptado: 10/04/2021

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone un grave problema de salud pública, con aproximadamente 71 millones de personas afectadas de hepatitis C crónica (HCC) a nivel mundial¹. En su evolución, la HCC puede progresar a cirrosis y cáncer hepático, siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad entre los infectados^{1,2}.

El desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD) orales en 2013 reemplazó al tratamiento basado en interferón pegilado y ribavirina³. Representó un gran cambio en el manejo y en la perspectiva de curación de la hepatitis C⁴, ya que los AAD han demostrado mayor eficacia y seguridad^{4,5}, con una pauta posológica más sencilla^{4,5}, una duración del tratamiento menor, con muy buena tolerancia y sin contraindicaciones en función del daño hepático⁶. En España, desde que se empezaron a utilizar los AAD en 2015 hasta julio de 2019, se habían tratado a 132.851 pacientes, alcanzándose una efectividad terapéutica del 95,7%⁷.

En la actualidad, los dos regímenes pangenotípicos más utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la infección crónica por VHC son la combinación de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL; inhibidor de la polimerasa NS5B e inhibidor del complejo de replicación NS5A) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB; inhibidor de la proteasa NS3/4A e inhibidor de NS5A)³. La posología y el modo de administración de estos regímenes difieren. La dosis recomendada de SOF/VEL es de un comprimido por vía oral una vez al día con o sin alimentos durante 12 semanas, mientras que la dosis recomendada de GLE/PIB es de tres comprimidos por vía oral una vez al día con alimentos durante 8 semanas.

Se ha observado un cambio en el perfil del paciente

con VHC que recibe tratamiento por primera vez. Anteriormente, solo se trataba a los pacientes con enfermedad hepática avanzada⁸, mientras que en la actualidad, el paciente suele ser asintomático, con poca lesión hepática^{5,8}, y no siempre con manifestaciones extrahepáticas asociadas. Estas características implican que el paciente tenga una menor conciencia de la enfermedad hepática^{5,8}.

Los pacientes suelen estar polimedcados, como consecuencia de sus frecuentes comorbilidades asociadas^{8,9}; de hecho, un alto porcentaje recibe uno o más fármacos⁹. Los medicamentos más habituales son los que actúan sobre el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular¹⁰. Este es un aspecto a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento para la hepatitis C por las potenciales interacciones farmacológicas⁸.

Más allá de la eficacia demostrada de los AAD en el tratamiento de la hepatitis C3, otros factores pueden determinar la preferencia posológica del paciente e influenciar en la persistencia y adherencia al tratamiento^{5,8}. Se ha descrito que considerar la preferencia de los pacientes a la hora de decidir entre diferentes tratamientos (por ejemplo, para el dolor y los trastornos funcionales o mentales) aporta beneficios sobre la adherencia y los resultados del tratamiento¹¹. Por tanto, sería recomendable conocer las preferencias posológicas de los pacientes sobre los nuevos AAD pangenotípicos frente al VHC. Este estudio se llevó a cabo para evaluar las preferencias de los pacientes con HCC que estaban pendientes de iniciar el tratamiento, así como con sus parámetros demográficos y de diagnóstico. Estos datos harían posible comprender mejor el valor que los pacientes otorgan a los nuevos AAD y permitirán a otras partes clave interesadas (responsables políticos, pagadores, médicos) tener en cuenta la perspectiva del paciente y contribuir a la toma de decisiones compartida.

Tabla 1. Cuestionario administrado a pacientes diagnosticados con infección de la hepatitis C y que aún no reciben tratamiento.

Pregunta		Respuesta
Diagnóstico de la enfermedad		
P1	¿Antes de que te dijeran que tenías hepatitis C, fuiste al médico para preguntar sobre esta enfermedad? Es decir, ¿sospechabas que podías tener hepatitis C y fuiste al médico por ese motivo o te sugirió el hacerte las pruebas de detección?	<ul style="list-style-type: none"> - Fui al médico a preguntar sobre la hepatitis C. - El diagnóstico me lo dieron después de una evaluación por el médico.
P2	Ahora vamos a hablar del momento en que te dijeron que tenías hepatitis C. ¿Cuánto tiempo hace que sabes que la tienes?	(Años/meses/días).
P3	¿Cuál de los siguientes médicos descubrió que tenías hepatitis C?	<ul style="list-style-type: none"> - Médico de familia. - Hepatólogo. - Especialista en enfermedades infecciosas. - Médico de urgencias. - Otro (especificar).
P4	Cuando el médico te dijo que tenías hepatitis C, ¿qué explicaciones te dio?	(Espontáneo)
P5	¿El médico que te dijo que tenías hepatitis C te habló sobre las diferentes opciones de tratamiento que están disponibles?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí. 2. No.
P6	(Solo si P5 = 1) ¿Qué te dijo el médico sobre las opciones de tratamiento?	(Espontáneo)
P7	(Solo si P5 = 1) ¿Te dio el médico la posibilidad de elegir entre las diferentes opciones de tratamiento?	<ul style="list-style-type: none"> - Sí, me explicó las alternativas disponibles y me permitió elegir una de ellas. - No, me recetó la opción que consideraba que sería la mejor para mí.
P8	¿Te dijo el médico qué tratamiento para la hepatitis C empezarías a recibir?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí. 2. No.
P9	(Solo si P8 = 1) ¿Qué tratamiento para la hepatitis C empezarás a recibir? Si no te acuerdas del nombre, dinos por favor lo que te dijo sobre el tratamiento que empezarás a recibir.	(Espontáneo).
P10	¿Por qué no empezaste el tratamiento después de la consulta cuando te informaron que tenías hepatitis C?	(Espontáneo).
P11	Aproximadamente, ¿cuánto tiempo transcurrió desde que te dijeron que tenías hepatitis C hasta que iniciaste el tratamiento?	(Meses/días).
Preferencias de elección del tratamiento		
P12	Además de la garantía de que la enfermedad se cura, ¿qué otros factores consideras importantes para elegir una u otra terapia para la hepatitis C?	(Espontáneo)
P13	¿Qué importancia das a los siguientes factores cuando eliges una u otra terapia para la hepatitis C?	<p>Usa una escala de 1 a 10, donde: 1 es “De ninguna importancia” y 10 es “Muy importante.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Duración del tratamiento (semanas/meses que necesitas para tomar la medicación). 2. Número de comprimidos que necesitas tomar al día. 3. Flexibilidad en tomar la medicación con o sin alimentos. 4. Compatibilidad con otros tratamientos que puedes estar recibiendo. 5. Posibilidad de tomar la medicación a cualquier hora del día.
P13.1	Si solo pudieras elegir uno de dichos factores, ¿cuál sería el más importante a la hora de elegir una opción terapéutica u otra para la hepatitis C?	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño del comprimido.

Continúa

Tabla 1. Cuestionario administrado a pacientes diagnosticados con infección de la hepatitis C y que aún no reciben tratamiento (*continuación*).

Pregunta	Respuesta
Preferencias de elección del tratamiento	
P14	Ahora voy a describir dos terapias con características diferentes:
	<ul style="list-style-type: none"> • Opción 1: tratamiento que consiste en tres comprimidos grandes al día en una sola dosis. Los comprimidos no deben masticarse o triturarse, y han de tomarse a la misma hora del día después de una comida copiosa, durante 8 semanas. • Opción 2: tratamiento que consiste en un comprimido grande al día. El comprimido no debe masticarse o triturarse, y puede tomarse a cualquier hora del día y sin alimentos, durante 12 semanas.
	Si el médico te diera la opción de elegir entre estas dos alternativas, y suponiendo que ambos tratamientos ofrecen la misma oportunidad de curar la enfermedad, ¿cuál elegirías?
P15	¿Por qué? (Espontáneo)

Nota. Las preguntas se refieren al diagnóstico y las preferencias del tratamiento de los pacientes (n = 104).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de mercado cuantitativo en España. La muestra se obtuvo a través de hepatólogos y especialistas en enfermedades infecciosas implicados en el tratamiento de este tipo de pacientes. Se trata de una metodología de captación neutral, que asegura la objetividad y el cumplimiento de los criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de HCC aún sin tratamiento, pero pendiente de recibirlo.

La labor del médico consistió en explicar al paciente la posibilidad de hacerle una encuesta y la metodología a seguir. Para asegurar la objetividad de la captación, los médicos seleccionaban a los pacientes a medida que acudían a su consulta y sin tener en cuenta ninguna otra variable que pudiera sesgar la muestra. Tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión mencionados anteriormente, se les proponía participar en el estudio.

Tras la aceptación del paciente a participar, el médico le proporcionaba un formulario donde se detallaba el objetivo de la investigación y se recogían sus datos de contacto. Tras la firma del consentimiento informado, una empresa de investigación de mercados (*Amber Marketing Research*) realizó la entrevista telefónica.

El cuestionario utilizado en la entrevista telefónica fue diseñado por Amber y revisado por Gilead (promotor del estudio). El diseño del cuestionario era muy sencillo, fácil de realizar por teléfono y sin necesidad de preparación previa. Consistía en 21 ítems fijos,

divididos en los siguientes apartados: datos demográficos (n = 3), criterios de elegibilidad (n = 2), datos de diagnóstico (n = 11) y preferencias de tratamiento (n = 5) (Tabla 1). Las preguntas incluidas en el cuestionario fueron tanto de respuesta abierta como cerrada. En las preguntas con respuesta cerrada, al paciente se le sugerían diferentes opciones de respuesta y tenía que elegir las que mejor encajaran con su situación o percepción. En las de respuesta abierta, no se le sugería ninguna opción de respuesta, permitiendo que contestase libremente lo que considerara oportuno. La duración de la entrevista fue de 10 minutos aproximadamente.

En la pregunta relativa a las preferencias de los pacientes, se plantearon dos opciones posológicas, que describían los dos principales tratamientos disponibles en el mercado, basándose en las características objetivas y en la ficha técnica del producto. Ambos tratamientos tienen el mismo precio, precio de reembolso para todos los pacientes, sin coste alguno para el que está ingresado en el hospital. Por lo tanto, no se incluyó ninguna pregunta sobre aspectos económicos. En ningún momento se mencionaron marcas comerciales ni principios activos.

El trabajo de campo y el análisis de resultados fue llevado a cabo en exclusiva por Amber, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los participantes.

Se realizó un análisis descriptivo, por lo que no fue necesario realizar un análisis de sensibilidad. Para cuantificar las respuestas de las preguntas abiertas, se clasificaron en función de su similitud.

El estudio se desarrolló bajo estrictos estándares de confidencialidad. Así, ni los entrevistadores, ni los médicos, ni los pacientes participantes eran informados del promotor (Gilead Sciences) de la investigación ni de las compañías a las que correspondían cada alternativa posológica propuesta.

En España, este tipo de estudios (estudios de mercado) no se incluye en los que requieren aprobación de un comité de ética en investigación. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

La investigación se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y las directrices relevantes de la industria, incluidas la Asociación Española de Estudios de Mercado y Opinión (AEDEMO) y la European Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR).

RESULTADOS

El estudio se realizó entre noviembre de 2018 y enero de 2019. Se incluyeron un total de 104 pacientes de 21 centros de 7 regiones españolas diferentes (comunidades autónomas); El 64% de los pacientes eran hombres ($n = 67$). La media de edad de los pacientes fue de 49 años (mediana: 50 años; rango intercuartílico [RI]: 14,25) (hombres: 48 años; mujeres: 49 años), y el 54% de los pacientes ($n = 56$) tenían ≥ 50 años.

La mayoría de los pacientes (85%; $n = 88$) fueron diagnosticados después de una estrategia de búsqueda activa por parte del médico. El diagnóstico fue estable-

cido por el médico de atención primaria (MAP) en el 42% de los casos. En el resto de los pacientes, el diagnóstico fue establecido por hepatólogos: 26%; infectólogos: 17%; internistas: 6%; ginecólogos: 3%; y por médicos del servicio de urgencias: 6%. El diagnóstico de hepatitis C se estableció en una media de $7,3 \pm 9,7$ años antes de la encuesta, siendo el tiempo inferior a un año en el 44% de los casos ($n = 46$) (media de 4 meses; rango: 1-11 meses) y superior a 5 años en el 35% de los casos ($n = 36$) (media de 19 años; rango: 6-35 años).

Las razones para no haber iniciado el tratamiento se recogen en la Tabla 2. La media de tiempo estimado hasta el inicio del tratamiento tras el diagnóstico fue de 15 meses (RI: 116 meses; rango: 1-360 meses). Un total de 3,6% ($n = 3$) de los pacientes inició el tratamiento en el primer mes tras el diagnóstico, y un 24,1% ($n = 20$), en los tres primeros meses tras el diagnóstico. El 70% de los participantes en el estudio fueron informados por su médico sobre el tratamiento que iban a recibir.

Al seleccionar el tratamiento con AAD, además de la eficacia terapéutica, los pacientes mencionaron los efectos secundarios (35%), la facilidad de administración (14%), la duración del tratamiento (14%) y el número de comprimidos (13%) (Figuras 1 y 2).

En relación con las dos opciones de tratamiento del cuestionario (P14 de Tabla 1), el 72% de los pacientes prefirió un solo comprimido grande al día, que no debe triturarse ni masticarse, y que puede tomarse a cualquier hora sin necesidad de alimentos, durante un periodo de 12 semanas (opción 2), mientras que el 28% de los pacientes prefirieron tres comprimidos grandes al día en una sola toma, que no han

Tabla 2. Razones por las que pacientes diagnosticados con infección de la hepatitis C aún no habían comenzado el tratamiento.

Razón	Porcentaje de pacientes (n)
Otros problemas de salud/comorbilidades	31% (32)
Tengo otros problemas de salud, no es buen momento	27% (28)
Incompatibilidad con otros tratamientos	11% (11)
Actualmente soy asintomático	17% (18)
Estoy esperando las últimas pruebas (pruebas de laboratorio, carga viral, etc.)	16% (17)
Me dijeron que tenía que esperar, sin más explicaciones	10% (10)
Estoy esperando una segunda opinión (especialista)	6% (6)
Decisión personal	6% (6)
Estoy a punto de empezarlo	6% (6)
El tratamiento no ha llegado	6% (6)
Otras	4% (4)
No sé	7% (7)

Nota. Pregunta abierta a los pacientes ($n = 104$).

Figura 1. Aspectos más relevantes que determinan las preferencias de un paciente por un tratamiento en concreto.

Figura 2. Aspectos más relevantes que determinan las preferencias de un paciente por un tratamiento en concreto.

de triturarse ni masticarse, y que deben tomarse siempre a la misma hora del día después de una comida abundante, durante un periodo de 8 semanas (opción 1) (Figura 3). La preferencia por la opción 2 fue estadísticamente significativa (estimación realizada por intervalos de confianza del 95%). Esta preferencia fue

Figura 3. Porcentaje de pacientes que expresaron una preferencia por cada una de las opciones de tratamiento propuestas (opción 1 y opción 2) y sus razones (n = 104) para dicha elección (pregunta abierta).

independiente de la edad del paciente, según la prueba estadística del chi cuadrado (<50 años [n = 48]: 69% y ≥50 años [n = 56]: 75%; p = q = 0,5) y fue motivada por múltiples características, como el hecho de ser un solo comprimido (41%), la comodidad (36%), la flexibilidad horaria (33%) y no tener que tomar la medicación con alimentos (24%) (Figura 3). La principal razón para elegir la opción 1 fue la menor duración del tratamiento (83%).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar las preferencias de los pacientes con HCC sin haber recibido tratamiento previo con respecto al tratamiento con los nuevos AAD. Este factor, que depende de cada paciente en particular, debería tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un tratamiento para el VHC, ya que podría tener un impacto positivo en la adherencia y los resultados clínicos. Las características generales de la población de estudio fueron similares a las descritas recientemente en una serie muy amplia de pacientes con hepatitis C en España¹⁰. En ambos casos, el sexo mayoritario fue el masculino, predominando los pacientes mayores de 50 años frente a los menores de 50 años.

En la mayoría de las ocasiones (42%), el diagnóstico inicial de hepatitis C fue realizado por los MAP, lo que confirmaría el papel clave de estos profesionales en la identificación activa de los pacientes (mediante un cribado adecuado)¹².

Más del 35% de los entrevistados en nuestro estudio elegirían una opción terapéutica con menos eventos adversos (EA). Esta observación es consistente con los datos de otro informe reciente sobre preferencias de antivirales directos, en el que se entrevistaron a pacientes con hepatitis C provenientes de bases de datos de investigación de mercado existentes (Welzel et al.)¹³. A pesar de que los regímenes basados en inhibidores de la proteasa (IP) muestran una mayor frecuencia de EA¹⁴, principalmente efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) y complicaciones metabólicas, no se ha observado un aumento de EA graves con el tratamiento con AAD ni en ensayos clínicos ni en estudios de vida real. Los EA más frecuentemente comunicados son: insomnio, náuseas y dolor de cabeza¹⁵⁻¹⁷.

Para los pacientes del estudio de Welzel et al.¹³, las características más importantes para el tratamiento de la hepatitis C fueron la gran eficacia, el menor riesgo de EA específicos (náuseas, diarrea o dolor de cabeza) y la duración (característica posológica más relevante). En dicho estudio¹³, el 60% de los pacientes ya habían sido tratados o estaban en tratamiento en ese momento (aproximadamente el 50% estaban curados). En nuestro estudio, los pacientes aún no habían recibido tratamiento para la infección por hepatitis C, una diferencia clave entre ambos estudios, ya que actualmente la mayoría de los pacientes aún no han recibido tratamiento previo, lo que hace que las preferencias de dosificación sean diferentes respecto a los que ya tienen experiencia con el tratamiento.

El número de comprimidos resultó un aspecto importante al evaluar el régimen terapéutico para los pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, en el estudio de Welzel et al.¹³, la toma de un mayor número de comprimidos no tuvo un impacto significativo. Esto podría explicarse por los diferentes perfiles de los pacientes incluidos en los dos estudios: pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) que representan la situación actual, frente a pacientes previamente tratados, incluyendo regímenes como el interferón (31%)¹³, que es un perfil menos frecuente en este momento.

Se ha demostrado anteriormente que el número de comprimidos de AAD en pacientes con hepatitis C, con una alta carga de medicación añadida, se asocia a una peor adherencia^{8,18}. Los regímenes de un

solo comprimido mejoran la adherencia⁸ y también simplifican la consulta¹⁹ lo que permite acortar los tiempos de visita promedio (médico, enfermera, farmacéutico)¹⁹.

Los aspectos relacionados con la comodidad del tratamiento, como la flexibilidad para tomarlo con o sin alimentos y en cualquier momento del día, también fueron valorados positivamente por el 13 y el 9% de los pacientes, respectivamente. La disolución tanto de GLE como de PIB depende del pH del medio acuoso; es importante tomar esta combinación de medicamentos con alimentos para aumentar su solubilidad y biodisponibilidad²⁰. Se ha demostrado que la exposición sistémica media a ambos fármacos (GLE y PIB) aumenta con los alimentos que tienen un contenido de grasa de moderado a alto²¹. Por este motivo, GLE/PIB debe administrarse con alimentos.

En el caso de la combinación SOF/VEL, la biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos, por lo que la combinación puede tomarse con o sin alimentos.

La opción de un solo comprimido durante 12 semanas fue la que mostró mayor preferencia (72%), independientemente de la edad (<50 o ≥50 años). La administración de un solo comprimido, la flexibilidad horaria, la comodidad y el no tener que tomar la medicación con alimentos, fueron características destacadas. Entre los pacientes que eligieron tres comprimidos durante ocho semanas (28%), el principal motivo para la elección fue la menor duración del tratamiento (83%). El 7% de los pacientes que eligieron la opción 1 lo justificaron por el motivo de ser menos comprimidos, lo que refleja una mala interpretación de la pregunta (SOF/VEL número total de comprimidos, 84 en 12 semanas; GLE/PIB número total de comprimidos, 168 en 8 semanas).

La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían un diagnóstico reciente (menos de un año [47%]), pero el 35% conocía su enfermedad desde hacía más de cinco años (media, 19 años). El retraso medio entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 15 meses. Este es un punto importante, ya que el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento puede ser un indicador a considerar en la evaluación de los planes de eliminación de la hepatitis C.

El principal motivo de no haber iniciado aún el tratamiento (31%) fue la presencia de comorbilidades, que son frecuentes en el perfil actual de los pacientes. Otra razón menor fue la ausencia de síntomas (17%), lo que refleja el desconocimiento del paciente sobre el riesgo de progresión de la enfermedad. El retraso del tratamiento debido a comorbilidades suele atri-

buirse a contraindicaciones o interacciones de los AAD con tratamientos concomitantes²². Las combinaciones de AAD sin IP, como SOF/VEL, presentan menos interacciones que los regímenes basados en IP (GLE/PIB), porque su metabolismo no depende del citocromo P450¹⁰. Además, tienen un mejor perfil de seguridad, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada. En relación a esto, en agosto de 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos emitió una alerta advirtiendo sobre la posibilidad de daño hepático grave con el uso de AAD, incluyendo un IP como GLE, grazoprevir y voxilaprevir, en pacientes con enfermedad hepática avanzada o con factores de riesgo, como abuso de alcohol o hepatocarcinoma.

La principal fortaleza de nuestro estudio es el hecho de que los pacientes seleccionados no habían recibido tratamiento previo, lo que evita respuestas condicionadas por la experiencia previa de los pacientes. Otra fortaleza es el método utilizado para reclutar a los pacientes, que fueron incluidos por los propios especialistas en lugar de extraerse de paneles de empresas de investigación de mercado ya existentes. Adicionalmente, el hecho de que las dos opciones de tratamiento propuestas en nuestro estudio se correspondan con las actualmente disponibles en el mercado español podría suponer un mayor impacto de estos resultados en la práctica clínica habitual y una mejor comprensión de las preferencias de los pacientes por los atributos de los nuevos AAD, pudiendo mejorar la eficiencia en el proceso de toma de decisiones compartida al tratar a estos pacientes. Es importante señalar que existen muy pocos estudios publicados sobre preferencias de los pacientes con HCC que toman AAD pangenotípicos.

Existen varias limitaciones en este estudio. Una es la posible mala interpretación de alguna pregunta, como se refleja en las respuestas sobre el número de comprimidos en el régimen GLE/PIB, o el comentario de que una mayor duración del tratamiento significa más efectividad. Sin embargo, el porcentaje de estos casos es muy bajo y no invalida los resultados generales. Otra limitación del estudio es el hecho de que 7 de cada 10 encuestados ya habían recibido alguna información sobre los tratamientos que iban a recibir. Esto podría influir en la decisión del paciente con respecto a sus preferencias por una de las opciones. Una limitación adicional podría ser la falta de conocimiento del nivel cultural de los pacientes para interpretar los resultados; no se solicitó esta información en la entrevista al paciente. Finalmente, hay una limitación en la pregunta P14 del cuestionario, donde se mencionó una comida abundante al considerar la

opción 1. La flexibilidad para tomar el tratamiento con o sin alimentos no quedó entre las tres consideraciones principales para elegir un tratamiento; por lo tanto, es poco probable que cualquier interpretación sobre el requisito de alimentos del perfil de la opción 1 influya significativamente en la obtención de preferencias generales.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran que la mayoría de los pacientes con HCC sin tratamiento previo prefieren ser tratados con un comprimido durante 12 semanas frente a tres comprimidos durante 8 semanas. Esto refleja la gran importancia de la simplicidad y flexibilidad de la dosificación, incluyendo el no tener que tomar el fármaco con alimentos.

A pesar de la disponibilidad de AAD altamente eficaces, que pueden curar y evitar sus consecuencias a largo plazo, todavía hay pacientes que no han iniciado el tratamiento tras el diagnóstico. Se necesita reforzar los mensajes sobre estas características de los AAD y otras ventajas como un perfil de seguridad muy bueno en la formación continua de los médicos.

Los resultados de nuestro estudio indican la importancia de considerar las preferencias de los pacientes en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Esto puede tener un impacto en aspectos clave, como la adherencia terapéutica y la persistencia en pacientes actuales con hepatitis C, mejorando los resultados clínicos en pacientes con HCC.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Magdalena Rueda, María Sainz y Cándido Hernández la revisión del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Simón declara ser consultor para Gilead y Abbvie y haber recibido financiación de Jansen, Gilead, MSD y Abbvie para asistir a congresos.

Ryan declara haber recibido honorarios por sesiones y asesoramiento de AbbVie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Janssen y ViiV. También ha recibido una beca *Murdoch International Postgraduate Studentship* (MISP) en Australia de Merck Sharp & Dohme y una beca *Conquering Hepatitis via Micro-Elimination* (CHIME) de Gilead Science y financiación para traslados de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y Janssen. Rojo declara no tener conflicto de intereses.

Magdalena Rueda, María Sainz y Cándido Hernández son miembros del Departamento de Asuntos Médicos de Gilead (España y Reino Unido).

FINANCIACIÓN

Gilead Sciences patrocinó el estudio.

CORRESPONDENCIA

Olga Rojo
Amber Marketing Research S.L.
Calle Evaristo San Miguel, 8, 5D.
28008 Madrid. Spain.
E-mail: orojo@ambermarketing.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Lancet*. 2019;393(10179):1392-4.
2. Hallager S, Ladelund S, Christensen PB, Kjaer M, Thorup Roege B, Grønbaek KE, et al. Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response. *Clinical Epidemiol*. 2017;9:501-16.
3. Bourlière M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: No one will be left behind. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(6):755-60.
4. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation. *Rev Clin Esp*. 2018;218(1):29-37.
5. Castellote C, Gea F, Morano LE, Morillas RM, Pineda JA, Vergara M, et al. Factors influencing hepatitis C cure in the era of direct-acting antivirals. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(Supl 1):1-7.
6. Calleja JL, Macías J, Fornis X, García F, Berenguer M, García Deltoro M, et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):597-608.
7. Presidencia del Gobierno de España. El Ministerio de Sanidad reitera su compromiso de avanzar hacia la eliminación de la hepatitis C. [Internet]. En: lamoncloa.gob.es. 1 Oct 2019. [Fecha de acceso: 9 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasdeprensa/sanidad/Paginas/2019/011019-hepatitis.aspx>
8. Monte-Boquet E, Morillo Verdugo R, Navarro H, Quer JC, Ventayol P. Importance of adherence to treatment with direct-acting antivirals in hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(Supl 1):14-9.
9. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sáez-Zafra M. Comorbidity, concomitant medication, use of resources and healthcare costs associated with chronic hepatitis C virus carriers in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(4):234-44.
10. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Hernández I, Morillo R. Prevalence of the potential drug-drug interactions between pangenotypic direct-acting antivirals and the concomitant medications associated with patients with chronic hepatitis C virus infection in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(8):465-75.
11. Delevry D, Le QA. Effect of Treatment Preference in Randomized Controlled Trials: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Patient*. 2019;12(6):593-609.
12. Kapadia SN, Marks KM. Hepatitis C Management Simplification From Test to Cure: A Framework for Primary Care Providers. *Clinical Ther*. 2018;40(8):1234-45.
13. Welzel TM, Yang M, Sajeev G, Chen YJ, Pinsky B, Bao Y, et al. Assessing Patient Preferences for Treatment Decisions for New Direct Acting Antiviral (DAA) Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infections. *Adv Ther*. 2019;36(9):2475-86.
14. Rodríguez-Orsorio I, Cid P, Morano L, Castro A, Suárez M, Delgado M, et al. Real life experience with direct-acting antivirals agents against hepatitis C infection in elderly patients. *J Clin Virol*. 2017;88:58-61.
15. Beste LA. Concerns About Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C-Cause for Reassurance. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e194757.
16. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diaillo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453-64.
17. McGlynn EA, Adams JL, Kramer J, Saha AK, Silverberg MJ, Shenkman E, et al. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e194765.
18. An J, Lee JS, Sharpsten L, Wilson AK, Cao F, Tran JN. Impact of pill burden on adherence to

- hepatitis C medication. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1937-44.
19. Turnes J, García F, Diago M, Andrade RJ, Díaz P, Rubio-Rodríguez D, et al. Economic impact of health resource optimisation in the approach to patients with hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(Supl 1):26-33.
 20. Center for Drug Evaluation and Research. Mavvyret®. New Drug Application (NDA). Application Number: 209394Orig1s000. [Internet]. Clinical Pharmacology And Biopharmaceutics Review(S). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209394Orig1s000ClinPharmR.pdf
 21. European Public Assessment Report. Maviret: EPAR - Product information. [Internet]. En: European Medicines Agency (EMA). EPAR; 2017. [Actualización 26 Abr 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf
 22. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The Drug-Drug Interaction Potential of Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(8):1212-25.